

# PATENT COOPERATION TREATY

EO/US  
PCT/JP99/05451

**PCT**

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 13 April 2000 (13.04.00)	
International application No.: PCT/JP99/05451	Applicant's or agent's file reference: KUREHA-44
International filing date: 04 October 1999 (04.10.99)	Priority date: 06 October 1998 (06.10.98)
Applicant: YAMAGUCHI, Iwao et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:  
25 January 2000 (25.01.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer:  J. Zahra
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 119803895971	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/02210	International filing date (day/month/year) 26 April 1999 (26.04.99)	Priority date (day/month/year)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC B66B 23/02, 23/14		
Applicant HITACHI, LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 6 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07 June 1999 (07.06.99)	Date of completion of this report 18 April 2000 (18.04.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/02210

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-13, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages 3-5,10,12-14,16, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages 1-2,6-9,11,15,17-20, filed with the letter of 24 December 1999 (24.12.1999)
- ☒ the drawings:  
 pages 1-9, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.  
 These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/02210

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 19-20

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 19-20

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/02210

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	6,8,10,12-16,18	YES
	Claims	1-5,7,9,11,17	NO
Inventive step (IS)	Claims	6,8,10,18	YES
	Claims	1-5,7,9,11-17	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

The inventions described in claims 1, 2, 7, 9, 11, and 17 are not substantially different from that described in document 1 [JP, 58-207207, A (02.12.83)], cited in the ISR, except that in the claims the path of the coupling part is different. Moreover, document 2 [JP, 49-56382, A (31.05.74)] describes an escalator for which the coupling part is made to go around the outside distanced so it does not cross the path of the outer edge of the chain, so the idea of making the coupling part go around the outside distanced so that it will not cross the path of the outer edge of the endless body (chain) is a matter of mere substitution. Furthermore, document 2 also describes a specific link having a coupling part and an escalator for which the coupling part is positioned further toward the outside than is the path of the outer perimeter of the teeth of the sprocket.

The inventions described in claims 1, 2, 7, 9, 11, and 17 lack novelty in view of document 2.

The inventions described in claims 3 to 5 are not substantially different from that described in document 1 except that, in the claims, the spacing between the guide means of the front wheel and rear wheel differs. Document 3 [JP, 10-250968, A (22.09.98)] describes an escalator for which this spacing is wider at the step inversion section than at the horizontal section, so the idea of making the spacing between the front wheel guide means and the rear wheel guide means wider at the very end (step inversion section) of the escalator than in the horizontal section is a matter of mere substitution. Furthermore, document 3 also describes an escalator for which the center of the turning path of the front wheel is shifted more toward the end section of the escalator than is the center of the turning path of the rear wheel.

The inventions described in claims 3 to 5 lack novelty in view of document 3.

The invention described in claim 12 is not substantially different from that described in document 1 except that, in the claim, the pitch of the chain that meshes with the sprocket is  $1.5N \pm 2$ . Moreover, document 4 [WO, 98/57880, A1 (23.12.98)] describes the idea of the pitch of the chain that meshes with the sprocket being  $1.5N - 2$ . Therefore, the idea of making the pitch of the chain that meshes with the sprocket  $1.5N \pm 2$  is a mere substitution for which a desired range has been selected.

The invention described in claim 12 does not involve an inventive step in view of document 4.

The invention described in document 13 is not substantially different from that described in document 1 except that, in the claim, the rotational diameter of the movement path of the chain is shorter than the length of the tread board in the direction of step movement. Moreover, this kind of idea is described in

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/02210

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

### Continuation of Box V (Citations and explanations):

document 4, so the idea of making the rotational diameter of the movement path of the chain shorter than the length of the tread board in the direction of step movement is a mere substitution for which a desired range has been selected.

The invention described in document 13 does not involve an inventive step in view of document 4.

The invention described in document 14 is not substantially different from that described in document 1 except that, in the claim, the thickness dimension is at least two times the height dimension of the step and not more than two times the length of the tread board in the direction of step movement. Moreover, this kind of idea is described in document 5 [JP, 59-12066, A (21.01.84)], so the idea of making the thickness dimension at least two times the height dimension of the step and not more than two times the length of the tread board in the direction of step movement is a mere substitution for which a desired range has been selected.

The invention described in claim 14 does not involve an inventive step in view of document 5.

The invention described in claim 15 is a mere establishment of a desired range in the inventions described in documents 1, 4, and 5.

The invention described in claim 16 is a mere establishment of a desired range in the invention described in document 1.

The inventions described in claims 6, 8, 10, and 18 are not described in any of documents 1 to 5 and would not have been obvious to one skilled in the art.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

17E

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 1999年10月04日 (04. 10. 1999) 月曜日 12時10分38秒

KUREHA-44

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	この特許協力条約に基づく国際出願願書(様式 - PCT/RO/101)は、右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.84 (updated 01.06.1999)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	KUREHA-44
I	発明の名称	エスクレチン及びその誘導体の放出制御経口製剤
II	出願人	出願人である (applicant only)
II-1	この欄に記載した者は	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-2	右の指定国についての出願人である。	
II-4ja	名称	呉羽化学工業株式会社
II-4en	Name	KUREHA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD
II-5ja	あて名:	103-8552 日本国
II-5en	Address:	東京都 中央区 日本橋堀留町1丁目9番11号 9-11, Nihonbashi Horidomecho 1-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8552 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-1	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-1-1	この欄に記載した者は	米国のみ (US only)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	
III-1-4ja	氏名 (姓名)	山口 巖
III-1-4en	Name (LAST, First)	YAMAGUCHI, Iwao
III-1-5ja	あて名:	336-0901 日本国
III-1-5en	Address:	埼玉県 浦和市 領家7-23-16 浦和寮202 Urawa-ryo 202, 7-23-16, Ryoke, Urawa-shi, Saitama 336-0901 Japan
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP



**THIS PAGE BLANK (USPTO.**

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 1999年10月04日 (04. 10. 1999) 月曜日 12時10分38秒

KUREHA-44

III-2 III-2-1 III-2-2 III-2-4ja III-2-4en III-2-5ja  III-2-5en  III-2-6 III-2-7	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:  Address:  国籍(国名) 住所(国名)	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)  小野 佐市 ONO, Saichi 179-0074 日本国 東京都 練馬区 春日町 3-10-22 コーポローズ 203 Koporozu 203, 3-10-22, Kasugacho Nerima-ku, Tokyo 179-0074 Japan 日本国 JP 日本国 JP
III-3 III-3-1 III-3-2 III-3-4ja III-3-4en III-3-5ja  III-3-5en  III-3-6 III-3-7	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:  Address:  国籍(国名) 住所(国名)	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)  千葉 忠彦 CHIBA, Tadahiko 191-0022 日本国 東京都 日野市 大字新井 972 番地の 1 972-1, Oaza Arai Hino-shi, Tokyo 191-0022 Japan 日本国 JP 日本国 JP
IV-1  IV-1-1ja IV-1-1en IV-1-2ja  IV-1-2en  IV-1-3 IV-1-4 IV-1-5	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:  Address:  電話番号 ファクシミリ番号 電子メール	代理人 (agent)  藤野 清也 FUJINO, Seiya 160-0004 日本国 東京都 新宿区 四谷1丁目2番1号 三浜ビル8階 Mitsuhamabldg. 8F, 2-1, Yotsuya 1-chome Shinjuku-ku, Tokyo 160-0004 Japan 03 3226 6671 03 3226 6673 syfujino@red.an.egg.or.jp
V V-1	国の指定 広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	CA US

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 1999年10月04日 (04.10.1999) 月曜日 12時10分38秒

KUREHA-44

V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。		
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張		
VI-1-1	先の出願日	1998年10月06日 (06.10.1998)	
VI-1-2	先の出願番号	特願平10-299173	
VI-1-3	国名	日本国 JP	
VI-2	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。	VI-1	
VII-1	特定された国際調査機関 (ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)	
VIII	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
VIII-1	願書	4	-
VIII-2	明細書	21	-
VIII-3	請求の範囲	2	-
VIII-4	要約	1	kureha-44abstract..txt
VIII-5	図面	0	-
VIII-7	合計	28	
VIII-8	添付書類	添付	添付された電子データ
VIII-8	手数料計算用紙	✓	-
VIII-9	別個の記名押印された委任状	✓	-
VIII-16	PCT-EASYディスク	-	フレキシブルディスク
VIII-17	その他	優先権証明書送付請求	-
VIII-17	その他	納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面	-
VIII-18	要約書とともに提示する図の番号		
VIII-19	国際出願の使用言語名:	日本語 (Japanese)	
IX-1	提出者の記名押印		
IX-1-1	氏名 (姓名)	藤野 清也	
受理官庁記入欄			
10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日		



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

KUREHA-44

原本（出願用） - 印刷日時 1999年10月04日 (04.10.1999) 月曜日 12時10分38秒

10-2	図面：	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であつてその後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

## 国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference <b>KUREHA-44</b>	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. <b>PCT/JP99/05451</b>	International filing date (day/month/year) <b>04 October 1999 (04.10.99)</b>	Priority date (day/month/year) <b>06 October 1998 (06.10.98)</b>
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC <b>A61K 31/37, 9/22, 9/24, 9/62, 47/38, 47/32 // A61P 29/00, 19/02</b>		
Applicant <b>KUREHA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD</b>		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand <b>25 January 2000 (25.01.00)</b>	Date of completion of this report <b>17 October 2000 (17.10.2000)</b>
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05451

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 99/05451

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-10	<b>YES</b>
	Claims		<b>NO</b>
Inventive step (IS)	Claims	1-10	<b>YES</b>
	Claims		<b>NO</b>
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	<b>YES</b>
	Claims		<b>NO</b>

**2. Citations and explanations**

Document 1 (JP, 6-312925, A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 8 November 1994 (08.11.94) & EP, 614896, A1 & US, 5455268, A), abstract, claims, paragraph [0012] and Example 4, discloses oral preparations containing esculetin or a derivative thereof as an active ingredient, and Document 2 (JP, 10-226641, A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 25 August 1998 (25.08.98) (Family: none)), claims and paragraph [0005], discloses controlled-release non-oral preparations containing esculetin or a derivative thereof as an active ingredient.

Moreover, Document 3 (JP, 62-120323, A (The Dow Chemical Company), 1 June 1987 (01.06.87) & EP, 223590, A2 & US, 4704285, A), entire document, discloses sustained-release preparations employing a gel-forming polymer such as hydroxypropyl methylcellulose as a form of presentation for such controlled-release oral preparations; Document 4 (JP, 4-264022, A (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.), 18 September 1992 (18.09.92) (Family: none)), entire document, discloses controlled-release oral preparations the release time of which can be determined by employing an intestinally-soluble coating base such as hydroxymethylcellulose acetate succinate, and Document 5 (JP, 6-9407, A (American Cyanamid Company), 18 January 1994 (18.01.94) & EP, 558913, A1 & US, 5262173, A & US,

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/JP 99/05451

5348748, A), abstract and paragraphs [0079]-[0120], disclose sustained-release preparations employing an insoluble coating base such as ethyl cellulose.

However, Claims 1-10 relate to controlled-release oral preparations containing esculetin or a derivative thereof as an active ingredient, which are not disclosed in any of the above documents; and since a given type of controlled-release oral preparation may be effectively used with some active ingredients but not effectively used with other active ingredients, it is impossible to say that the controlled-release preparations described in Documents 3-5 can be applied to oral preparations containing esculetin or a derivative thereof as an active ingredient as disclosed in Document 1 or non-oral preparations containing esculetin or a derivative thereof as an active ingredient as disclosed in Document 2.

Therefore, Claims 1-10 are not disclosed in any of the documents cited in the international search report, nor are they obvious from these documents.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

EP



PCT

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
(PCT18条、PCT規則43、44)

出願人又は代理人 の書類記号 KUREHA-44	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/05451	国際出願日 (日.月.年) 04.10.99	優先日 (日.月.年) 06.10.98
出願人(氏名又は名称)  呉羽化学工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/37, 9/22, 9/24, 9/62, 47/38, 47/32

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/37, 9/22, 9/24, 9/62, 47/38, 47/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 6-312925, A (呉羽化学工業株式会社) 08. 11月. 1994 (08. 11. 94) 【要約】、 【特許請求の範囲】、【0012】、実施例4 & EP, 614896, A1&US, 5455268, A	1-10
Y	J P, 10-226641, A (呉羽化学工業株式会社) 25. 8月. 1998 (25. 08. 98) 【特許請求の範囲】、 【0005】 ファミリーなし	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 11. 99

国際調査報告の発送日

14.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

滝沢 浩一

4 C 9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 62-120323, A (ザ・ダウ・ケミカル・カンパニ ー) 01. 6月. 1987 (01. 06. 87) 文献全体 & E P, 223590, A2 & U S, 4704285, A	1-10
Y	J P, 4-264022, A (帝國製薬株式会社) 18. 9月. 1992 (18. 09. 92) 文献全体 ファミリーなし	1-10
Y	J P, 6-9407, A (アメリカン・サイアナミド・カンパニ ー) 18. 1月. 1994 (18. 01. 94) 【要約】、 【0079】～【0120】	1-10

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類6</b> A61K 31/37, 9/22, 9/24, 9/62, 47/38, 47/32	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b>  <b>WO00/20000</b>  <b>(43) 国際公開日</b>  2000年4月13日(13.04.00)
<b>(21) 国際出願番号</b>  <b>(22) 国際出願日</b>  1999年10月4日(04.10.99)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平10/299173 1998年10月6日(06.10.98)  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 呉羽化学工業株式会社 (KUREHA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD)[JP/JP] 〒103-8552 東京都中央区日本橋堀留町1丁目9番11号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 山口 巖(YAMAGUCHI, Iwao)[JP/JP] 〒336-0901 埼玉県浦和市領家7-23-16 浦和寮202 Saitama, (JP) 小野佐市(ONO, Saichi)[JP/JP] 〒179-0074 東京都練馬区春日町3-10-22 コーポローズ203 Tokyo, (JP) 千葉忠彦(CHIBA, Tadahiko)[JP/JP] 〒191-0022 東京都日野市大字新井972番地の1 Tokyo, (JP)	<b>(74) 代理人</b> 藤野清也(FUJINO, Seiya) 〒160-0004 東京都新宿区四谷1丁目2番1号 三浜ビル8階 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)  添付公開書類 国際調査報告書	
<b>(54) Title: CONTROLLED RELEASE ORAL PREPARATIONS OF ESCULETIN AND ITS DERIVATIVES</b>  <b>(54) 発明の名称</b> エスクレチン及びその誘導体の放出制御経口製剤  <b>(57) Abstract</b> Oral preparations of esculetin with controlled release. These preparations contain a gel-forming polymer base and hydroxypropylmethylcellulose is preferable therefor. These preparations may be coated with an enteric polymer base such as hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate to thereby enhance the solubility in the intestines. When orally administered, these preparations can continuously release esculetin. Thus, the administration frequency and dose can be reduced and a therapeutic effect can be established on arthropathy.		

(57)要約

本発明は放出が制御されたエスクレチンの経口製剤に関する。本発明のエスクレチン放出制御経口製剤はゲル形成性高分子基剤を含有させてなり、高分子基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。また、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートなどの腸溶性高分子基剤で被覆して腸溶性を高めてもよい。

エスクレチン製剤を経口投与したときにその放出を持続させ、服用回数及び用量を低減させ、関節症状治療効果を奏することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CR コスタ・リカ  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェッコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク

DM ドミニカ  
EE エストニア  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサオ  
GR ギリシャ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国

KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI セリテンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レント  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MA モロッコ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノールウェー  
NZ ニュー・ジーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シエラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TZ タンザニア  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴィエトナム  
YU ユーゴスラビア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ

## 明 細 書

## エスクレチン及びその誘導体の放出制御経口製剤

技術分野

本発明は、エスクレチンまたはその誘導体を有効成分とする、放出制御経口製剤に関する。

本発明の放出制御経口製剤は、製剤からのエスクレチンまたはその誘導体の放出を長時間にわたり制御し、徐々に放出するので、単回の投与で長時間にわたりエスクレチンまたはその誘導体の効力を維持することができる。その結果、経口投与によって、変形性関節症、慢性関節リウマチ等の関節軟骨の破壊によって誘発される炎症、疼痛、動作障害等の症状を改善することができる。

背景技術

関節症には、慢性関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症等がある。なかでも慢性関節リウマチ及び変形性関節症は患者数が多く、主要な関節症と考えられている。変形性関節症には、先天性のもの或いは二次性のものと、老化による関節軟骨の進行変形による一次性のものとがある。一次性的変形性関節症は、近年高齢者人口の増大につれて増加している。慢性関節リウマチと変形性関節症では、病因、病態に大きな違いがある。しかし何れも最終的には、関節軟骨の破壊により関節機能が阻害される点では共通している。慢性関節リウマチ、リウマチ熱、全身性エリテマトーデス、変形性関節症等のリウマチ性疾患に対する第一選択薬は、アスピリン、インドメタシン等の鎮痛抗炎症剤である。慢性関節症治療薬としては、他にシオゾール等の金製剤、免疫調節剤、ステロイド剤、D-ペニシラミン等が使用される。一方、エスクレチン、4-メチルエスクレチン等のエスクレチン類はコレステロール低下、血管補強、及び抗酸化作用を有することが知られている（特公昭42-16626号公報）。4-メチルエスクレチンの炭素数 6～25のカルボン酸のジエステル、特にカプリル酸ジエステル、ラウリン酸ジエステル、及びパルミチン酸ジエステルは抗炎症作用を有することが知られている（フランス特許

第 2276819号明細書)。

従来の上記鎮痛抗炎症剤は、関節軟骨の破壊に対しては抑制効果がなく、一部の鎮痛抗炎症剤は、軟骨細胞を用いた実験において、逆に、増悪作用を示す。更に、上記慢性関節症及び変形性関節症の治療薬にも、関節軟骨の破壊抑制作用は臨床的には見出されていない。関節軟骨は軟骨細胞と軟骨マトリックスから構成されている。軟骨マトリックスは、軟骨細胞が産生する線維性蛋白質であるタイプIIコラーゲンと、蛋白多糖複合体であるプロテオグリカンがヒアルロン酸と非共有的に結合し、複雑にからみあうことにより形成された3次元マトリックス構造であり、その中には多量の水分が保持されており、これにより正常な関節機能が維持されている。プロテオグリカンを構成する主な多糖類はコンドロイチン硫酸とケラタン硫酸からなるグリコサミノグリカンである。

渡辺らは、エスクレチン、4-メチルエスクレチン等のエスクレチン類が、インターロイキン1等の刺激によるマトリックス中に於けるグリコサミノグリカンの減少を強く抑制し、関節軟骨の保護剤として有用であることを見出している(特開平6-312925号公報)。

これらのエスクレチン類を経口投与すると、速やかに肝臓において代謝を受け、グルクロン酸抱合体あるいは硫酸抱合体として血中に見出される。そして、グルクロン酸抱合体が、関節軟骨中でエスクレチンとなり、軟骨保護作用を示すと考えられている。しかし、グルクロン酸抱合体は、水溶性が高く腎臓からの排泄も速いため、経口投与後3時間程度で、そのほとんどが血中に存在しなくなる。軟骨保護作用を発現させるためには、ある程度以上の(0.01~100、好ましくは0.1~10ng/mg 軟骨)エスクレチンあるいはその誘導体が持続的に長時間局所(軟骨)に存在することが必要であり、そのためには大量(200~1000mg/kg)の一日数回(6~12回)の経口投与が必要になる。又、大量投与することにより、一過性に血中濃度が上昇し、副作用発現の危険が増大する。

これらの問題を解決するために、本発明者らは、エスクレチンあるいはその誘導体の製剤からの放出を制御することにより、通常の経口製剤と比較して低用量で局所で薬効を発現するための有効濃度(0.01~100、好ましくは0.1~10ng/mg 軟骨)を長時間(10時間以上)持続的に保ち、かつ副作用を低減できることを

見出した。

本発明の課題は、エスクレチン及びその誘導体を関節症治療経口製剤として、その投与量を低減し、放出を制御し、持続的に局所濃度を長時間保ち、副作用の発現を低減させた新規な関節症治療経口製剤を提供することにある。

### 発明の開示

本発明は、このような課題を解決するためになされたものであって、エスクレチンやその誘導体あるいは薬理学的に許容される塩を処方した顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の製剤を経口投与するとき、その製剤からの有効成分（主薬）（エスクレチンやその誘導体）の放出が制御された放出制御型経口製剤に関する。

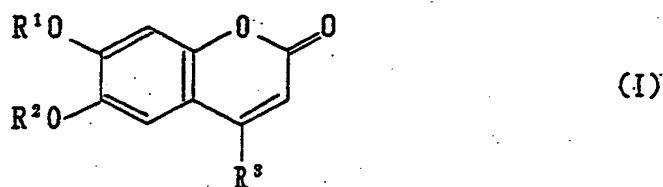
エスクレチンやその誘導体の薬効は、投与後のエスクレチン、またはその誘導体、あるいは誘導体から代謝されたエスクレチン、及び経時的に分解を受けてエスクレチンを生成するエスクレチン等のグルクロン酸抱合体の軟骨内濃度と相関するが、投与後のエスクレチン、またはその誘導体、あるいは誘導体から代謝されたエスクレチン及び経時的に分解を受けてエスクレチンを生成するエスクレチン等のグルクロン酸抱合体の軟骨内濃度は、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及びエスクレチンまたはその誘導体のグルクロン酸抱合体濃度の和と相関する。エスクレチン、またはその誘導体の軟骨内濃度の和が0.01ng/mg 軟骨の時、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及び軟骨中でエスクレチンまたはその誘導体を分解放出するエスクレチンまたはその誘導体の6 位グルクロン酸抱合体、7 位グルクロン酸抱合体濃度の和は概ね0.5  $\mu\text{mol/L}$  に相当する。従って、エスクレチンやその誘導体の薬効を維持するためには、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及び軟骨中でエスクレチンまたはその誘導体を分解放出するエスクレチンまたはその誘導体の6 位グルクロン酸抱合体、7 位グルクロン酸抱合体濃度の和が、0.5  $\mu\text{mol/L}$  以上で維持されることが必要になる。

以上のことから、本発明において、エスクレチンやその誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩を主薬として含有し、経口投与することが可能で、かつ、イヌに 1~100mg/kg経口的に投与したとき、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及び軟骨中でエスクレチンまたはその誘導体を分解放出するエスクレチン

またはその誘導体の6位グルクロン酸抱合体、7位グルクロン酸抱合体濃度の和が、0.5  $\mu\text{mol/L}$  以上であり、かつそれが10時間以上維持される経口投与製剤であるならば、剤形、処方を問わない。

### 発明を実施するための最良の方法

本発明に於ける有効成分のエスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩は次の一般式(I)で示される化合物であって、いずれも公知の物質である(特開平6-312925号公報)。



(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数2～25個の飽和もしくは不飽和脂肪族アシル基またはベンゾイル基である。 $R^3$ は水素原子、水酸基、アルキル基、アリール基またはアラルキル基である。)

上記一般式(I)において、 $R^1$ 及び $R^2$ の好ましい例は、水素原子、アセチル基、ピバロイル基、カプリロイル基、ラウロイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、リノールオイル基、ドコサヘキサエノイル基、及びベンゾイル基である。

上記式(I)における $R^3$ のアルキル基は、好ましくは脂肪族アルキル基、より好ましくは炭素数1～4個の低級アルキル基、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基または*t*-ブチル基であり、メチル基またはエチル基が特に好ましい。上記式(I)における $R^3$ のアリール基は、好ましくは炭素数6～12個のアリール基、例えば、フェニル基、ナフチル基、またはビフェニル基であり、これらのアリール基は、1個または2個以上の置換基、例えば、炭素数1～4個の低級アルキル基、ハロゲン原子、及び／又は水酸基で置換されてもよい。更に、上記式(I)における $R^3$ のアラルキル基は、好ましくは炭素数6～12個のアリール基で置換された炭素数1～4個の低級アルキル基であり、例えば、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、またはフェニルブチル基である。前記アラルキル基のアリール部分も1個ま



たは2個以上の置換基、例えば、炭素数1～4個の低級アルキル基、ハロゲン原子、及び／又は水酸基で置換されていることができる。

本発明のエスクレチン誘導体の薬理的に許容できる塩は、6または7位の水酸基において形成される。また、製剤学的に許容することのできる塩としては、例えば、無機塩基もしくは有機塩基との塩が含まれる。これらの塩の形成に適した無機塩基は、例えば、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の水酸化物、炭酸塩及び重炭酸塩等である。有機塩基との塩としては、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミンのようなモノー、ジー、及びトリーアルキルアミン塩、モノー、ジー、及びトリーヒドロキシアルキルアミン塩、グアニジン塩、N-メチルグリコサミン塩、アミノ酸塩等を挙げることができる。

エスクレチンは市販されており、またその誘導体は上記公報記載の方法で製造することができる。

本発明では、次のエスクレチン及びエスクレチン誘導体を用いることが好ましい。

エスクレチン

4-メチルエスクレチン

4-エチルエスクレチン

4- (n-プロピル)-エスクレチン

4- (イソプロピル)-エスクレチン

4- (n-ブチル)-エスクレチン

4- (s-ブチル)-エスクレチン

4- (t-ブチル)-エスクレチン

4- (イソブチル)-エスクレチン

4-メチルエスクレチン 6,7- ビス (アセテート)

4-メチルエスクレチン 6,7- ビス (ステアレート)

4-メチルエスクレチン 6,7- ビス (リノレート)

4-メチルエスクレチン 6,7- ビス (ドコサヘキサエノエート)

エスクレチン 6,7- ビス (ベンゾエート)

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス(ベンゾエート)

メチルエスクレチン 6,7-ビスアセテート

エスクレチン 6,7-ビス(ピバレート)

エスクレチン 6-モノピバレート

これらの化合物は、0.5 %メチルセルロース水溶液に懸濁し、これを6週齢のCrj:CD-1(ICR)雄マウス(1群5匹)に1日1回連続4日間腹腔内投与しても死亡例や特筆すべき毒性はみられなかった。

また、家兎の膝関節から軟骨を無菌的に取り出し、軟骨細胞を採取し、軟骨破壊因子(フォルボールミリステートアセテート)及びこれらの化合物を加えて培養したところ軟骨マトリックスを構成するグリコサミノグリカンの減少がいちじるしく抑制され関節軟骨の破壊抑制作用を有することが確認された。

また、SD系雄性ラットの大腿骨頭軟骨を摘出し、これを背部を剃毛したBALB/C雌性マウスの背部皮下に無菌的に埋め込み、これらの化合物を投与し、大腿骨頭軟骨の軟骨マトリックスを構成するプロテオグリカン量を測定したところ、プロテオグリカン量の減少が抑制され、これらの化合物は関節軟骨の破壊抑制作用があることが確認された。

本発明において、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩を主薬として経口投与製剤に調製し、それを日本薬局方の溶出試験法のパドル法(パドル回転数 100回転/分、試験液:精製水、試験液温度:37°C)で評価するとき、主薬の80%が溶出するのに要する時間は0.5 ~23時間である。また、この製剤をイヌに1 ~100mg/kg経口的に投与したとき、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及び軟骨中でエスクレチンまたはその誘導体を分解放出するエスクレチンまたはその誘導体の6位グルクロン酸抱合体、7位グルクロン酸抱合体濃度の和が、0.5  $\mu\text{mol/L}$  以上、10時間以上維持するためには、前記溶出試験方法において主薬の80%が溶出する時間が0.5乃至23時間であることが必要である。このときの剤形は、顆粒剤、錠剤、顆粒を充填したカプセル剤等の形態が好ましい。

製剤中のエスクレチン又はその誘導体の量は通常1 ~99重量% (以下、単に%

で示す)であり、好ましくは5〜70%、より好ましくは10〜40%である。

顆粒剤は、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩と放出制御を行うための基剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合し、公知の造粒法で顆粒に製する。造粒法は、乾式造粒法、湿式造粒法のどちらも使用可能である。乾式造粒法としては、スラッグマシーンを使用する方法、ローラコンパクタを使用する方法が例示できる。また、湿式造粒法としては押し出し造粒法、転動造粒法、解砕造粒法が例示できる。必要に応じて、調製した顆粒にコーティングを施すことにより、放出制御の機能を調節することもできる。また、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩に、通常顆粒剤の製造に用いられる添加剤、即ち、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合し、公知の造粒法で製した顆粒に腸溶性コーティング基剤、不溶性コーティング基剤等でコーティングを施すことにより、放出制御の機能を付与することもできる。

錠剤は、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩と放出制御を行うための基剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合し、公知の造粒法で顆粒に製したのち、滑沢剤を加えて打錠して製する。エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩と放出制御を行うための基剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合した後、滑沢剤を加えて直接打錠する方法でも製造できる。打錠顆粒の製造法は、乾式造粒法、湿式造粒法のどちらも使用可能である。乾式造粒法としては、スラッグマシーンを使用する方法、ローラコンパクタを使用する方法が例示できる。また、湿式造粒法としては押し出し造粒法、転動造粒法、解砕造粒法が例示できる。

必要に応じて、打錠した錠剤にコーティングを施すことにより、放出制御の機能を調節することもできる。また、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩に、通常錠剤の製造に用いられる添加剤のみで打錠した錠剤に腸溶性コーティング基剤、不溶性コーティング基剤等でコーティングを施すことにより、放出制御の機能を付与することもできる。

カプセル剤は、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩と放出制御を行うための基剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合し、公知の造粒法で製造した顆粒をカプセルに充填して製する。カプセルは、ゼラチンカプセ

ル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルのいずれも用いることができる。必要に応じて、カプセルにコーティングを施すことにより、放出制御の機能を調節することもできる。また、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理的に許容される塩に、通常顆粒の製造に用いられる添加剤のみで調製した顆粒を充填したカプセルに腸溶性コーティング基剤、不溶性コーティング基剤等でコーティングを施すことにより、放出制御の機能を付与することもできる。

放出制御を行うための基剤は、ゲル形成性高分子基剤が好ましい。

ゲル形成性高分子基剤としては、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましく、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが特に好ましい。ヒドロキシプロピルメチルセルロースとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906が好ましい。

ゲル形成性高分子基剤の添加量は、エスクレチン、その誘導体、その薬理的に許容される塩の性質、量、並びにゲル形成性高分子基剤の性質、分子量、更には他の添加剤の種類、分量、剤形によって異なるが、概ね、製剤全体に対して0.5～90%、好ましくは、10乃至70%、より好ましくは、35乃至70%添加することにより、溶出試験において、80%のエスクレチンあるいはその誘導体を溶出するのに要する時間が0.5乃至23時間となり、目的とする血中濃度を維持する製剤を調製できる。

製剤の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤は公知のものが使用できる。賦形剤としては、結晶セルロース、デンプン、乳糖などが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどが、崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボイドンなどが、滑沢剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウムなどが例示される。このほか必要に応じて、着色剤、香料、安定化剤、保存剤、矯味剤、酸化防止剤等を添加することができる。

コーティングによって、顆粒の放出制御を行う場合、あるいは、放出制御効果

を調節する場合、腸溶性コーティング基剤、あるいは不溶性コーティング基剤を用いることが好ましい。

腸溶性コーティング基剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーSが好ましく、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートが特に好ましい。

不溶性コーティング基剤としては、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRSが好ましく、エチルセルロースがより好ましい。

腸溶性コーティングまたは不溶性コーティングは、公知のコーティング装置を使用して実施できる。流動層コーティング装置、遠心造粒コーティング装置などが例示される。

腸溶性コーティング基剤の量（コーティング率）は、剤形、処方、コーティング基剤の種類、性質、分子量、溶出を制御したい時間等で変化するが、概ね、製剤重量に対して 0.5乃至50%、好ましくは、1乃至20%の範囲で行う。

不溶性コーティングは、不溶性コーティング基剤と適当な水溶性コーティング基剤とを混合して行う。水溶性コーティング基剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910が例示できる。不溶性コーティング基剤と水溶性コーティング基剤の混合比は、剤形、処方、コーティング基剤の種類、性質、分子量、溶出を制御したい時間等で変化するが、概ね、1:10乃至10:1、好ましくは 3:7乃至7:3 の範囲で行うことが好ましい。また、コーティング率は、概ね、顆粒重量に対して 0.5乃至50%、好ましくは、1乃至20%の範囲で行う。

本発明においては、ゲル形成性高分子基剤を 0.5~90%含有し、さらに腸溶性コーティング基剤を 0.5~50%及び／又は不溶性コーティング基剤を 0.5~50%含有させることが特に好ましい。

次に実施例により、より具体的に本発明を説明する。

しかし、本発明は、この実施例により何等限定して解釈されるべきではない。

### 実施例 1

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910*	143mg
乳糖	143mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

\*：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてメトロース60SH-50(信越化学製：表示粘度50センチストークス；置換度メトキシル基28.0～30.0%、ヒドロキシプロポキシル基 7.0～12.0%)を使用した。

本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比約35%の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することにより作製した。

### 実施例 2

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910*	143mg

乳糖

143mg

ステアリン酸マグネシウム

4mg

\*：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてメトロース60SH-4000(信越化学製：表示粘度4000センチストークス；置換度メトキシシル基28.0～30.0%、ヒドロキシプロポキシシル基 7.0～12.0%)を使用した。

本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比約35%の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することにより作製した。

### 実施例 3

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910*	143mg
乳糖	143mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

\*：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてTC-5E(信越化学製：表示粘度3センチストークス；置換度メトキシシル基28.0～30.0%、ヒドロキシプロポキシシル基 7.0～12.0%)を使用した。

本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比約35%の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することにより作製した。

### 実施例 4

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	150mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910*	143mg
乳糖	43mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

\*：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてメトロース60SH-4000を使用した。

本錠剤は、原料をすべて秤量、混合後、直接粉末圧縮法により作製した。

#### 実施例 5

以下の処方よりなるエスクレチン含有顆粒をヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMC-AS) カプセルに充填した腸溶カプセル剤。

原料名	処方 (重量%)
エスクレチン	75%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	15%
ヒドロキシプロピルセルロース	5%
クロスカルメロースナトリウム	4%
ステアリン酸マグネシウム	1%

顆粒は、ローラコンパクタで乾式造粒して作製した。この顆粒を1号ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルに200mg 充填し、カプセル剤を製した。

#### 実施例 6



以下の処方よりなるエスクレチン含有顆粒をHPMC-AS カプセルに充填した腸溶カプセル剤。

原料名	処方（重量％）
エスクレチン	37.5 %
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5 %
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5 %
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトロース60SH-4000）	17.875%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5E）	17.875%
乳糖	10.75 %
ステアリン酸マグネシウム	1 %

以上の処方で湿式顆粒圧縮法を用いて製造した錠剤を粉砕した後篩分し、500～1400 $\mu$ m の顆粒を回収し、0号ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルに267mg 充填し、カプセル剤を製した。

#### 実施例 7

以下の処方よりなるエスクレチン含有顆粒を HPMC-ASカプセルに充填した腸溶カプセル剤。

原料名	処方（重量％）
エスクレチン	37.5 %
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5 %
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5 %
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトロース60SH-4000）	35.75 %
乳糖	10.75 %
ステアリン酸マグネシウム	1 %

以上の処方では湿式顆粒圧縮法を用いて製造した錠剤を粉碎した後篩分し、500～1400  $\mu\text{m}$  の顆粒を回収し、0 号ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルに267mg 充填し、カプセル剤を製した。

#### 実施例 8

以下の処方よりなるエスクレチン含有顆粒をヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルに充填した腸溶カプセル剤。

原料名	処方（重量％）
エスクレチン	37.5％
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5％
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5％
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトロース60SH-4000）	30  ％
乳糖	16.5％
ステアリン酸マグネシウム	1  ％

顆粒は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比約35％の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加して調製した。この顆粒を1号ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルに200mg 充填し、カプセル剤を製した。

#### 実施例 9

エスクレチンを含有する以下の処方の顆粒の表面に、エチルセルロース／ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910（TC-5R） 混合皮膜（皮膜組成4：6）を重量比で10％となるようにコーティングして、ゼラチンカプセルに充填したカプセル剤。

原料名	処方 (重量%)
エスクレチン	23.33 %
コーンスターチ	30.40 %
白糖・デンプン球状顆粒	44.30 %
ヒドロキシプロピルセルロース	0.98 %
ステアリン酸マグネシウム	1.00 %

顆粒の作製は、遠心造粒機を使用して、白糖・デンプン球状顆粒核に、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を結合剤として、エスクレチンとコーンスターチの混合物を結合させることにより製した。コーティングは、エチルセルロース／ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 (TC-5R)の塩化メチレン／アセトン混合溶液に、適当な可塑剤を加えて、顆粒にスプレーさせることにより実施した。

#### 実施例 10

以下の処方よりなる錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートにより、重量比で10%になるようにコーティングを施した腸溶錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	150mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5E)	143mg
乳糖	43mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

錠剤は湿式顆粒圧縮法により作製し、コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの塩化メチレン／アセトン混合溶液に、

適当な可塑剤を加えて、錠剤表面にスプレーさせることにより実施した。

### 実施例 1 1

以下の処方よりなる錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートにより、重量比で10%となるようにコーティングを施した腸溶錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	150mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5S)	143mg
乳糖	43mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

なお、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5S)(信越化学製)は、表示粘度15センチストークス、置換度メトキシル基28.0~30.0%、ヒドロキシルプロポキシル基 7.0~12.0%の性質を有する。

錠剤は湿式顆粒圧縮法により作製し、コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの塩化メチレン/アセトン混合溶液に、適当な可塑剤を加えて、錠剤表面にスプレーさせることにより実施した。

### 実施例 1 2

エスクレチンを含有する以下の処方の顆粒の表面に、メタアクリル酸コポリマーS を重量比で10%となるようにコーティングして、ゼラチンカプセルに充填したカプセル剤。

原料名	処方 (重量%)
エスクレチン	23.33 %
コーンスターチ	30.40 %

白糖・デンプン球状顆粒	44.30 %
ヒドロキシプロピルセルロース	0.98 %
ステアリン酸マグネシウム	1.00 %

顆粒の作製は、遠心造粒機を使用して、白糖・デンプン球状顆粒核に、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を結合剤として、エスクレチンとコーンスターチの混合物を結合させることにより製した。コーティングは、メタアクリル酸コポリマーS の塩化メチレン/ アセトン混合溶液に、適当な可塑剤を加えて、顆粒にスプレーさせることにより実施した。

#### 対照例 1

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910*	286mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

\*：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてメトロース60SH-4000 を使用した。

本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比で約75%の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することにより作製した。

#### 対照例 2

以下の処方によって製したエスクレチン速放錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
乳糖	286mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比で約15%の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することにより作製した。

#### 実験例 1

実施例 1～12及び対照例 1～2 の製剤を以下の条件で溶出試験を実施した際、80%のエスクレチンが溶出するのに要する時間は実施例 1～12で 0.5～23時間であり、対照例 1 では48時間、対照例 2 では0.25時間であった。

(溶出試験条件)

試験法：パドル法（毎分 100回転）

試験液温度：37±1 °C

試験液量：900mL

溶出試験の溶媒は精製水(pH6.0)、日局II液(pH6.8)または、pH7.5 緩衝液を使用した。

表 実施例 1～12及び対照例 1 及び 2 の製剤の溶出試験で、  
80%のエスクレチンが溶出するのに要する時間

試験液		80%のエスクレチンが溶出 するのに要する時間	
実施例1	精製水	5	時間
実施例2	精製水	20	時間
実施例3	精製水	2	時間
実施例4	精製水	12	時間
実施例5	日局II液	0.5	時間
実施例6	日局II液	2	時間
実施例7	日局II液	4	時間
実施例8	日局II液	8	時間
実施例9	精製水	3	時間
実施例10	日局II液	2	時間
実施例11	日局II液	4	時間
実施例12	pH7.5 緩衝液	0.5	時間
対照例1	精製水	48	時間
対照例2	精製水	0.25	時間

## 実験例 2

実施例 1～12及び対照例 1～2 の製剤をビーグル犬にエスクレチンが30mg/kg となるように経口投与し、投与後、0.5、1、2、4、6、8、10、12、24時間後の血漿中に存在する、エスクレチンのグルクロン酸抱合体の濃度を調べた結果、実施例 1～12の製剤では10時間以上、0.5  $\mu\text{mol/L}$  以上の濃度を維持したのに対し、対照例 1～2 の製剤では、1.5 時間しか維持されなかった。

表 実施例 1～12及び対照例 1 及び 2 の製剤をビーグル犬に経口  
投与後、グルクロン酸抱合体の血漿中濃度が  $0.5 \mu\text{mol/L}$  以  
上に維持された時間

0.5 $\mu\text{mol/L}$ 以上に維持された 時間帯（投与後の時間）		投与後 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 以上 に維持された時間
実施例1	0.5～12時間後	11.5 時間
実施例2	2 ～12時間後	10 時間
実施例3	0.5～24時間後	23.5 時間
実施例4	0.5～24時間後	23.5 時間
実施例5	0.5～12時間後	11.5 時間
実施例6	2 ～24時間後	22 時間
実施例7	2 ～24時間後	22 時間
実施例8	0.5～24時間後	23.5 時間
実施例9	0.5～24時間後	23.5 時間
実施例10	0.5～24時間後	23.5 時間
実施例11	0.5～24時間後	23.5 時間
実施例12	0.5～12時間後	11.5 時間
対照例1	0.5～2 時間後	1.5 時間
対照例2	0.5～2 時間後	1.5 時間

#### 産業上の利用の可能性

本発明は、エスクレチン及びその誘導体を関節症治療経口製剤として、その投与量を低減し、放出を制御し、持続的に局所濃度を長時間保ち、副作用の発現を低減させた新規な関節症治療経口製剤を提供することにある。

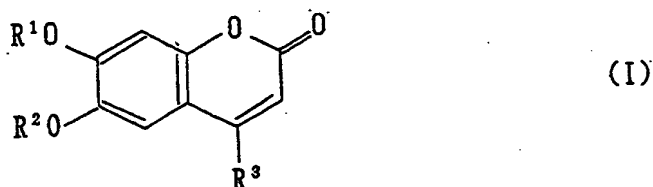
本発明によれば、エスクレチンあるいはその誘導体の放出を制御した製剤を経口投与で使用し、その結果、血中グルクロン酸抱合体濃度を  $0.5 \mu\text{mol/L}$  以上で



長時間（10時間以上）持続させ、軟骨保護作用を発現させることができるとともに、その用量を低減させ、一日あたりの服用回数を1～2回に軽減することができる。

## 請 求 の 範 囲

1. 一般式(I) で表されるエスクレチンまたはその誘導体を有効成分とする放出制御経口製剤。



式中、R¹及びR²は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数2～25の飽和もしくは不飽和脂肪族アシル基またはベンゾイル基、R³は水素原子、水酸基、アルキル基、アリール基またはアラルキル基である。

2. ゲル形成性高分子基剤を0.5～90重量%（以下、単に%という）含有する請求項1に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

3. ゲル形成性高分子基剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項2に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

4. 腸溶性コーティング基剤を0.5～50%含有する請求項1に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

5. 腸溶性コーティング基剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロースまたはメタアクリル酸コポリマーである請求項4に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

6. 不溶性コーティング基剤を0.5～50%含有する請求項1に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

7. 不溶性コーティング基剤がエチルセルロースである請求項6に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

8. ゲル形成性高分子基剤を0.5～90%含有し、さらに腸溶性コーティング基剤を0.5～50%及び／又は不溶性コーティング基剤を0.5～50%含有する請求項1に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

9. イヌに1～100mg/kg経口投与したとき、投与後のエスクレチン又はその誘

導体のグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が、投与後10時間以上の間、 $0.5 \mu\text{mol/L}$ 以上に維持されるように放出制御されている請求項1～8のいずれかに記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

10. 日本薬局方の溶出試験法（パドル法）において、80%のエスクレチンが溶出するのに要する時間が、0.5～23時間になるように放出制御されている請求項1～8のいずれかに記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05451

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/37, 9/22, 9/24, 9/62, 47/38, 47/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/37, 9/22, 9/24, 9/62, 47/38, 47/32

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 6-312925, A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 08 November, 1994 (08.11.94), Abstract; Claims; Par. No. [0012]; Example 4 & EP, 614896, A1 & US, 5455268, A	1-10
Y	JP, 10-226641, A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 25 August, 1998 (25.08.98), Claims; Par. No. [0005] (Family: none)	1-10
Y	JP, 62-120323, A (The Dow Chemical Company), 01 June, 1987 (01.06.87), Full text & EP, 223590, A2 & US, 4704285, A	1-10
Y	JP, 4-264022, A (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.), 18 September, 1992 (18.09.92), Full text (Family: none)	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
30 November, 1999 (30.11.99)Date of mailing of the international search report  
14 December, 1999 (14.12.99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05451

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 6-9407, A (American Cynamid Company), 18 January, 1994 (18.01.94), Abstract; Par. Nos. [0079] to [0120]	1-10

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/05451

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/37, 9/22, 9/24, 9/62, 47/38, 47/32

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/37, 9/22, 9/24, 9/62, 47/38, 47/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 6-312925, A (呉羽化学工業株式会社) 08. 11月. 1994 (08. 11. 94) 【要約】、 【特許請求の範囲】、【0012】、実施例4 & E P, 614896, A1 & US, 5455268, A	1-10
Y	J P, 10-226641, A (呉羽化学工業株式会社) 25. 8月. 1998 (25. 08. 98) 【特許請求の範囲】、 【0005】 ファミリーなし	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 11. 99

国際調査報告の発送日

14.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬戸下 浩一

4 C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 62-120323, A (ザ・ダウ・ケミカル・カンパニ ー) 01. 6月. 1987 (01. 06. 87) 文献全体 & EP, 223590, A2&US, 4704285, A	1-10
Y	J P, 4-264022, A (帝國製薬株式会社) 18. 9月. 1992 (18. 09. 92) 文献全体 ファミリーなし	1-10
Y	J P, 6-9407, A (アメリカン・サイアナミド・カンパニ ー) 18. 1月. 1994 (18. 01. 94) 【要約】、 【0079】～【0120】	1-10



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05451

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/37, 9/22, 9/24, 9/62, 47/38, 47/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/37, 9/22, 9/24, 9/62, 47/38, 47/32

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 6-312925, A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 08 November, 1994 (08.11.94), Abstract; Claims; Par. No. [0012]; Example 4 & EP, 614896, A1 & US, 5455268, A	1-10
Y	JP, 10-226641, A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 25 August, 1998 (25.08.98), Claims; Par. No. [0005] (Family: none)	1-10
Y	JP, 62-120323, A (The Dow Chemical Company), 01 June, 1987 (01.06.87), Full text & EP, 223590, A2 & US, 4704285, A	1-10
Y	JP, 4-264022, A (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.), 18 September, 1992 (18.09.92), Full text (Family: none)	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
30 November, 1999 (30.11.99)

Date of mailing of the international search report  
14 December, 1999 (14.12.99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05451

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 6-9407, A (American Cynamid Company), 18 January, 1994 (18.01.94), Abstract; Par. Nos. [0079] to [0120]	1-10

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/05451

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/37, 9/22, 9/24, 9/62, 47/38, 47/32

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/37, 9/22, 9/24, 9/62, 47/38, 47/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 6-312925, A (呉羽化学工業株式会社) 08. 11月. 1994 (08. 11. 94) 【要約】、 【特許請求の範囲】、【0012】、実施例4 & EP, 614896, A1&US, 5455268, A	1-10
Y	J P, 10-226641, A (呉羽化学工業株式会社) 25. 8月. 1998 (25. 08. 98) 【特許請求の範囲】、 【0005】 ファミリーなし	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 11. 99

国際調査報告の発送日

14.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

津賀下 浩一

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 62-120323, A (ザ・ダウ・ケミカル・カンパニ ー) 01. 6月. 1987 (01. 06. 87) 文献全体 & EP, 223590, A2 & US, 4704285, A	1-10
Y	JP, 4-264022, A (帝國製薬株式会社) 18. 9月. 1992 (18. 09. 92) 文献全体 ファミリーなし	1-10
Y	JP, 6-9407, A (アメリカン・サイアナミド・カンパニ ー) 18. 1月. 1994 (18. 01. 94) 【要約】、 【0079】～【0120】	1-10

REC'D 06 NOV 2000

PCT

## 国際予備審査報告


(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 KUREHA-44	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/05451	国際出願日 (日.月.年) 04.10.99	優先日 (日.月.年) 06.10.98
国際特許分類(IPC) Int. Cl. A61K31/37, 9/22, 9/24, 9/62, 47/38, 47/32//A61P29/00, 19/02		
出願人(氏名又は名称)  呉羽化学工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で            ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 25.01.00	国際予備審査報告を作成した日 17.10.00	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)  瀬下 浩 	4C 9284
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

1-10

有

請求の範囲

無

進歩性(IS)

請求の範囲

1-10

有

請求の範囲

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

1-10

有

請求の範囲

無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1(JP, 6-312925, A(呉羽化学工業株式会社)08.11月.1994(08.11.94)&EP, 614896, A1&US, 5455268, A)の【要約】、【特許請求の範囲】、【0012】、実施例4には、エスクレチンまたはその誘導体を有効成分とする経口製剤が、文献2(JP, 10-226641, A(呉羽化学工業株式会社)25.8月.1998(25.08.98)ファミリーなし)の【特許請求の範囲】、【0005】にはエスクレチンまたはその誘導体を有効成分とする放出制御非経口製剤が記載されている。

また、そのような放出制御経口製剤に使用する剤型として、文献3(JP, 62-120323, A(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー)01.6月.1987(01.06.87)&EP, 223590, A2&US, 4704285, A)の文献全体には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のゲル形成性高分子基剤を使用した持続型の放出制御製剤が、文献4(JP, 4-264022, A(帝國製薬株式会社)18.9月.1992(18.09.92)ファミリーなし)の文献全体には、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート等の腸溶性コーティング基剤を使用する放出時間を設定することができる放出制御経口製剤が、文献5(JP, 6-9407, A(アメリカン・サイアナミド・カンパニー)18.1月.1994(18.01.94)&EP, 558913, A1&US, 5262173, A&US, 5348748, A)の【要約】、【0079】～【0120】には、エチルセルロース等の不溶性コーティング基剤を使用する持続型の放出制御製剤が記載されている。

しかし、請求の範囲1-10は、エスクレチンまたはその誘導体を有効成分とする放出制御経口製剤に関するものであり、上記何れの文献にも記載されておらず、また、ある種の放出制御経口製剤型がある活性成分に有効に使用し得ても、他の活性成分に対して有効に使用し得るものでもないことから、文献3-5の放出制御製剤が、文献1のエスクレチンまたはその誘導体を有効成分とする経口製剤又は文献2記載のエスクレチンまたはその誘導体を有効成分とする放出制御非経口製剤に使用し得るとはいえない。

よって、請求の範囲1-10は、国際調査報告にあげられた文献に記載されておらず、また、これらの文献から自明なものでもない。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**